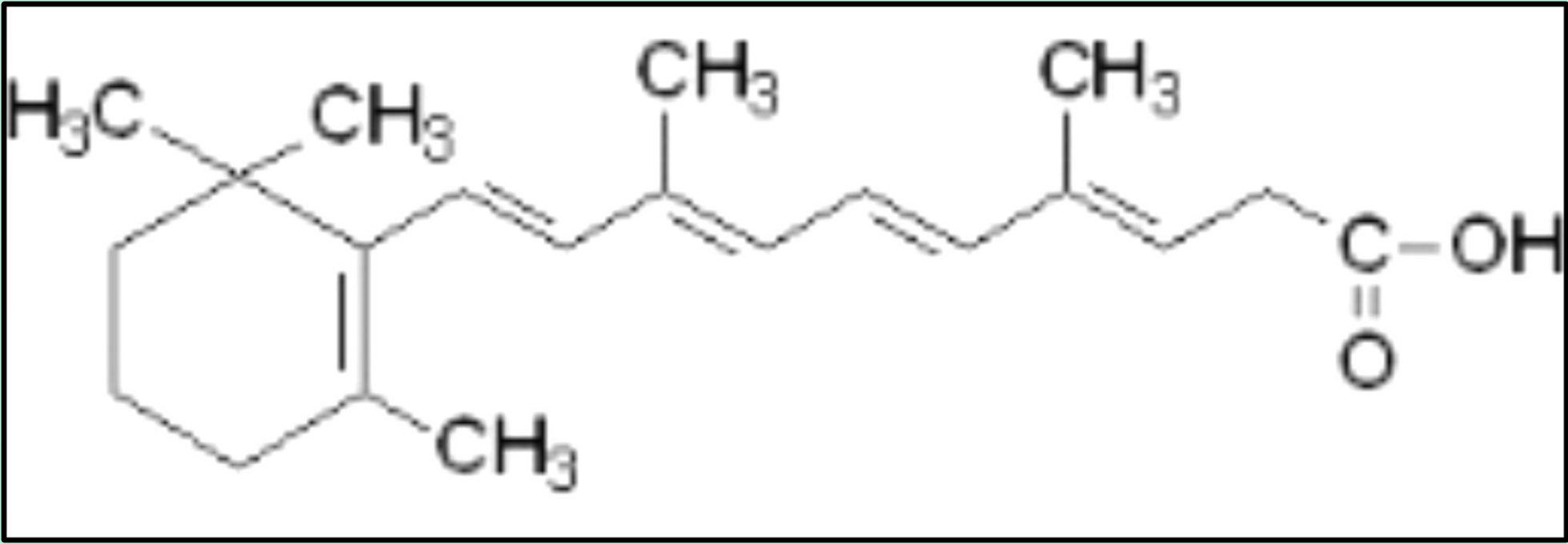


L'àcid retinoic i la seva implicació en el mesoderm durant les primeres etapes del desenvolupament embrionari



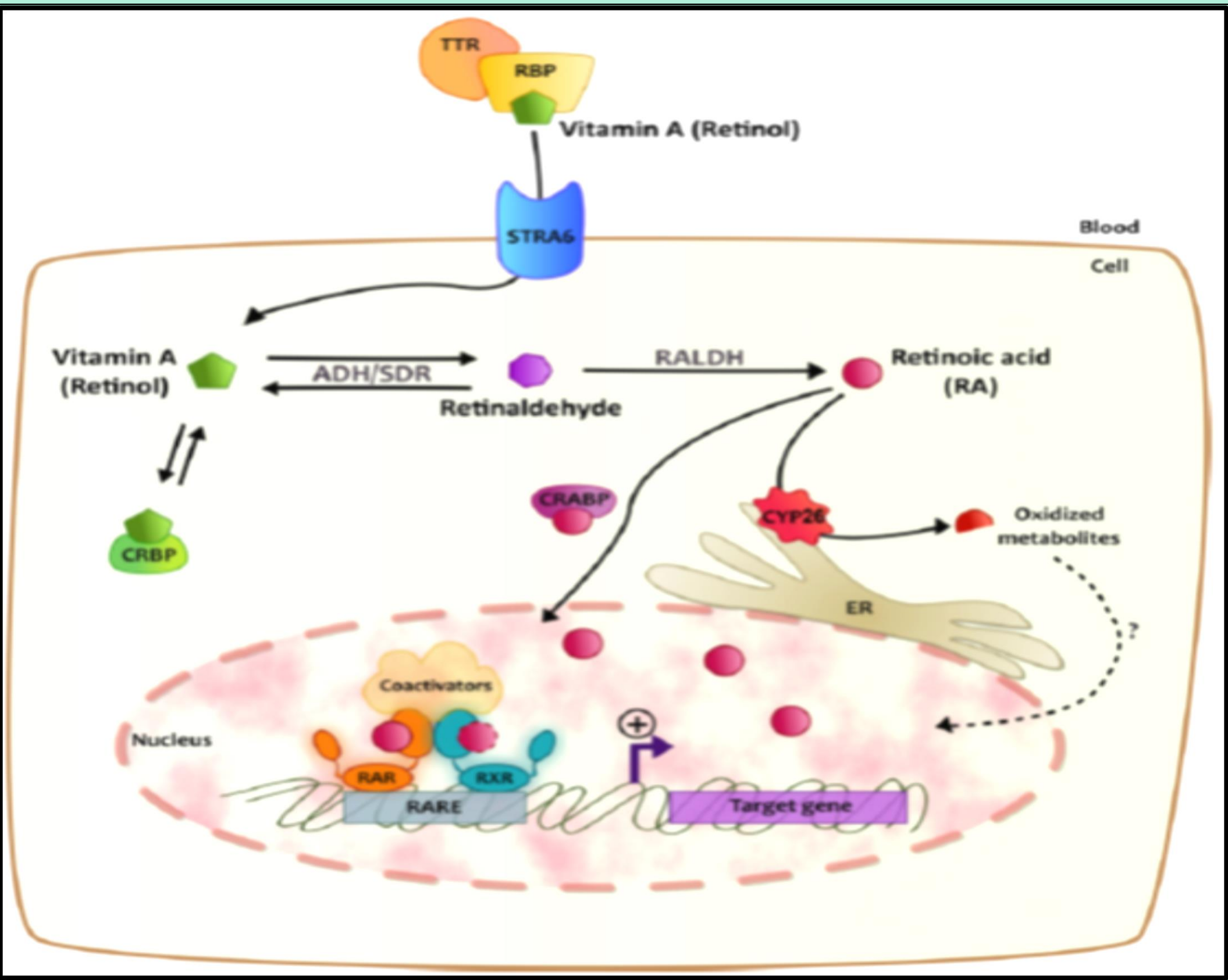
Queralt Jové Trepas
Grau Bioquímica
Universitat Autònoma de Barcelona
Juny 2014



1. Què és l'àcid retinoic (RA)? Com actua?

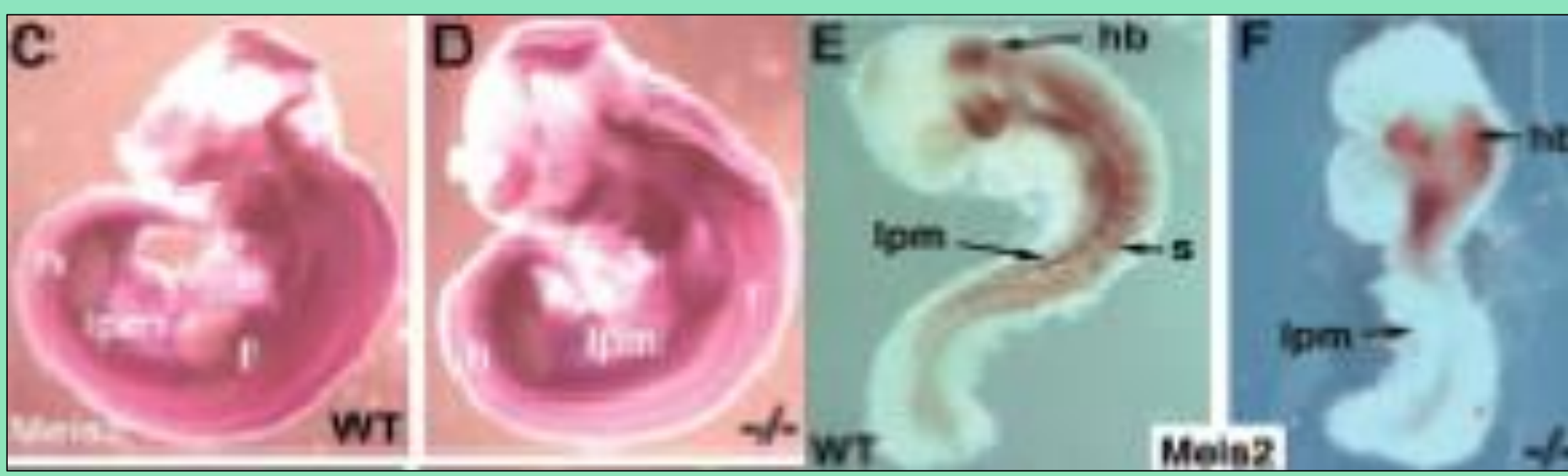
L'RA és una petita molècula lipofílica que deriva de la oxidació del grup alcohol de la vitamina A (retinol). Es troba implicat en la regulació de diversos processos biològics tot controlant, l'expressió dels gens involucrats quan entra al nucli i s'uneix als gens diana a través de receptors nuclears.

Ruta metabòlica de l'RA



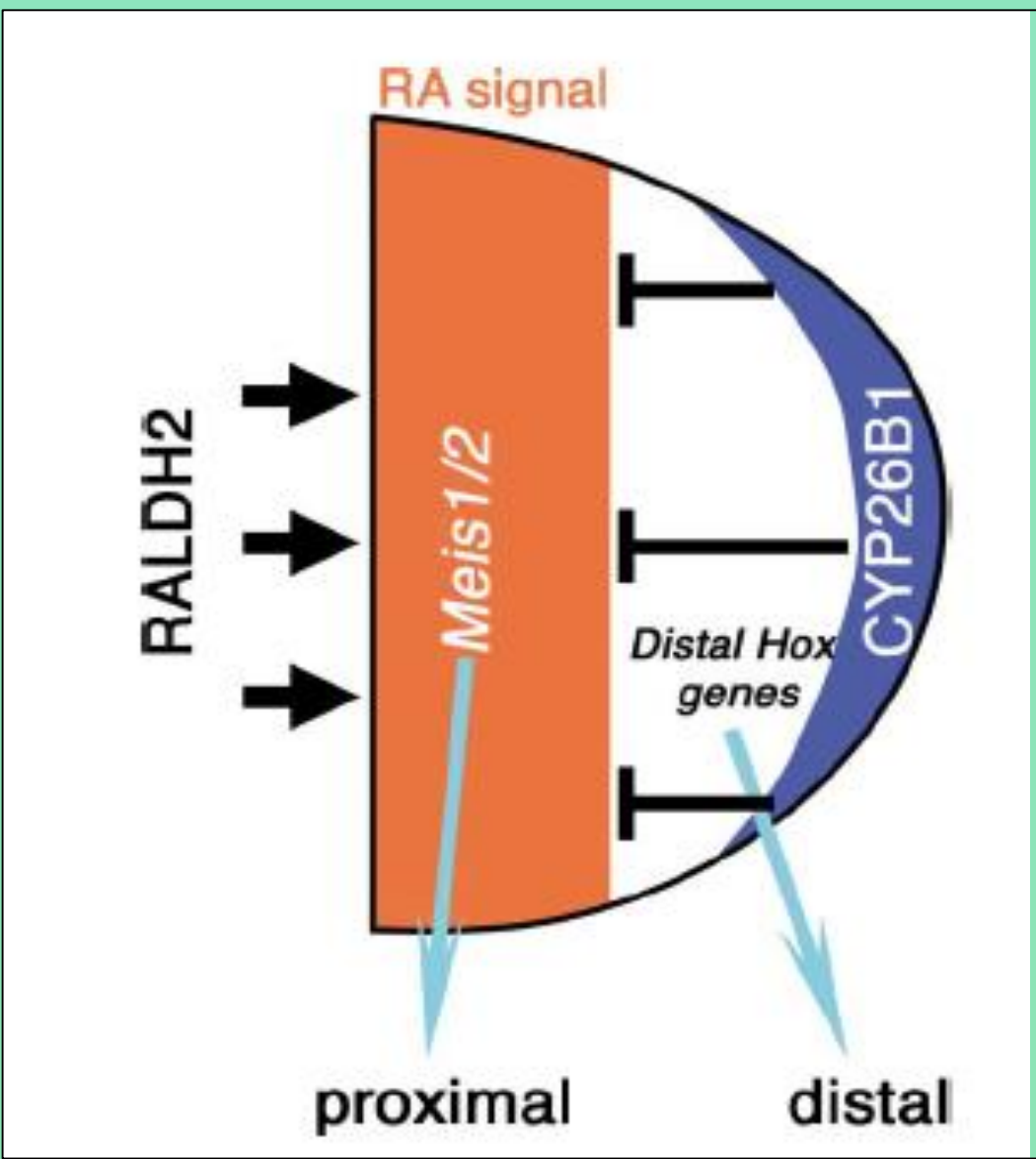
2. Enzims implicats en el metabolisme de l'RA

RALDH2	Enzim citosòlic capaç d'iniciar la síntesi endògena de RA. Expressat en els primers estadis embrionaris en el mesoderm presomític del tronc, en les sòmites i en la placa mesodèrmica lateral.
CYP26B1	Encarregat d'eliminar l'RA. Expressat en les regions distals del desenvolupament de les extremitats.



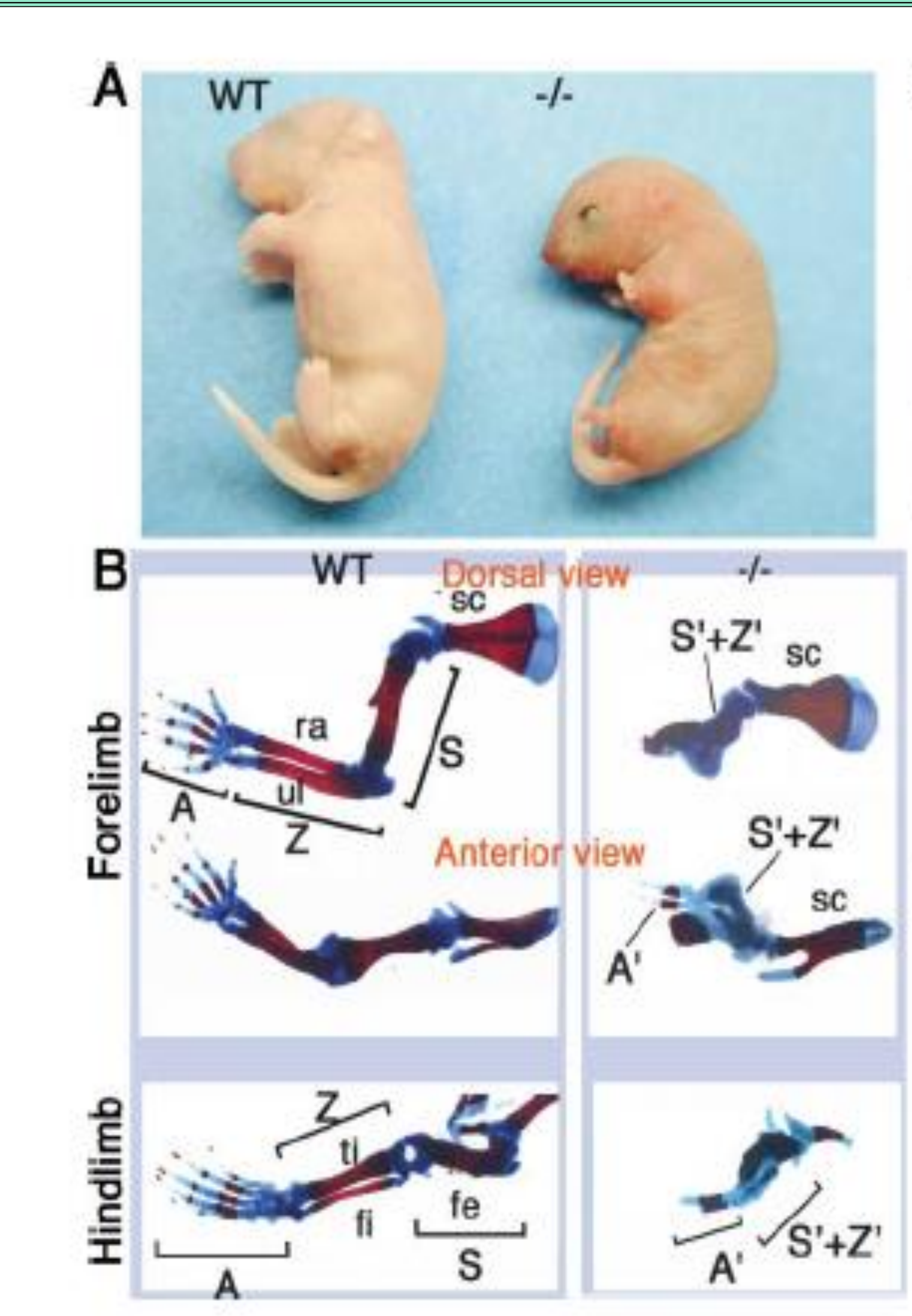
Estudis Knock out RALDH2

Mostren la pèrdua de senyalització de RA a través de l'expressió del gen Meis.



Estudis Knock out Cyp26B1

Provoquen severes malformacions a les extremitats per pèrdua d'identitat de la part distal i expansió de la part proximal. Augmenta l'expressió del gen Meis (identitat proximal) i disminueix la de Hox (identitat distal).

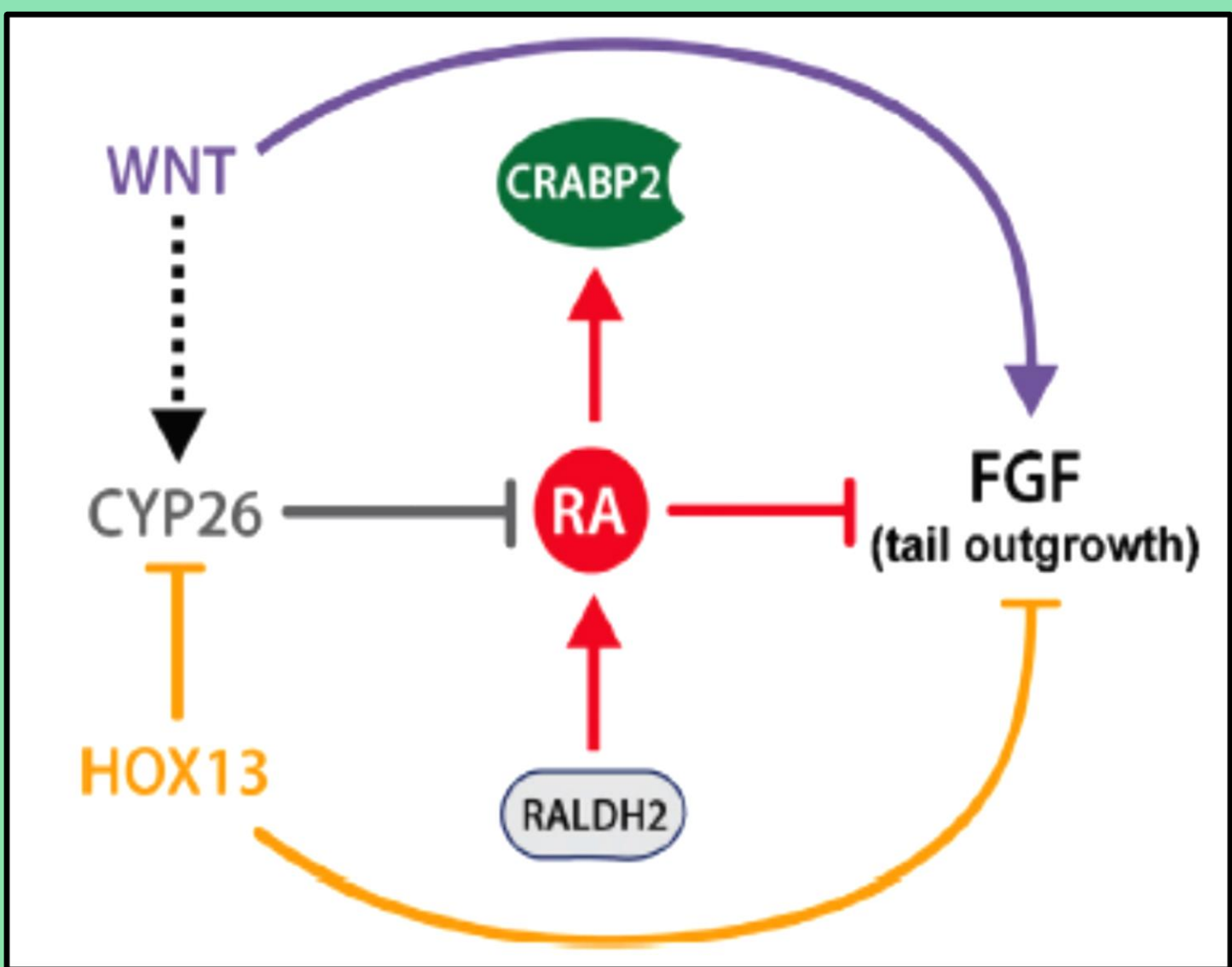


3. Somatogènesi: inici del desenvolupament de les extremitats

En el mesoderm presomític es formen les sòmites, precursors de les vèrtebres i del múscul esquelètic.

L'RA permet a les cèl·lules diferenciar-se reprimint l'expressió de fgf8 que les manté indiferenciades per propiciar l'allargament de la regió presomítica.

És important, també, Wnt que controla el moment de la diferenciació regulant l'expressió de Cyp26b1 per evitar la detenció del creixement prematur.

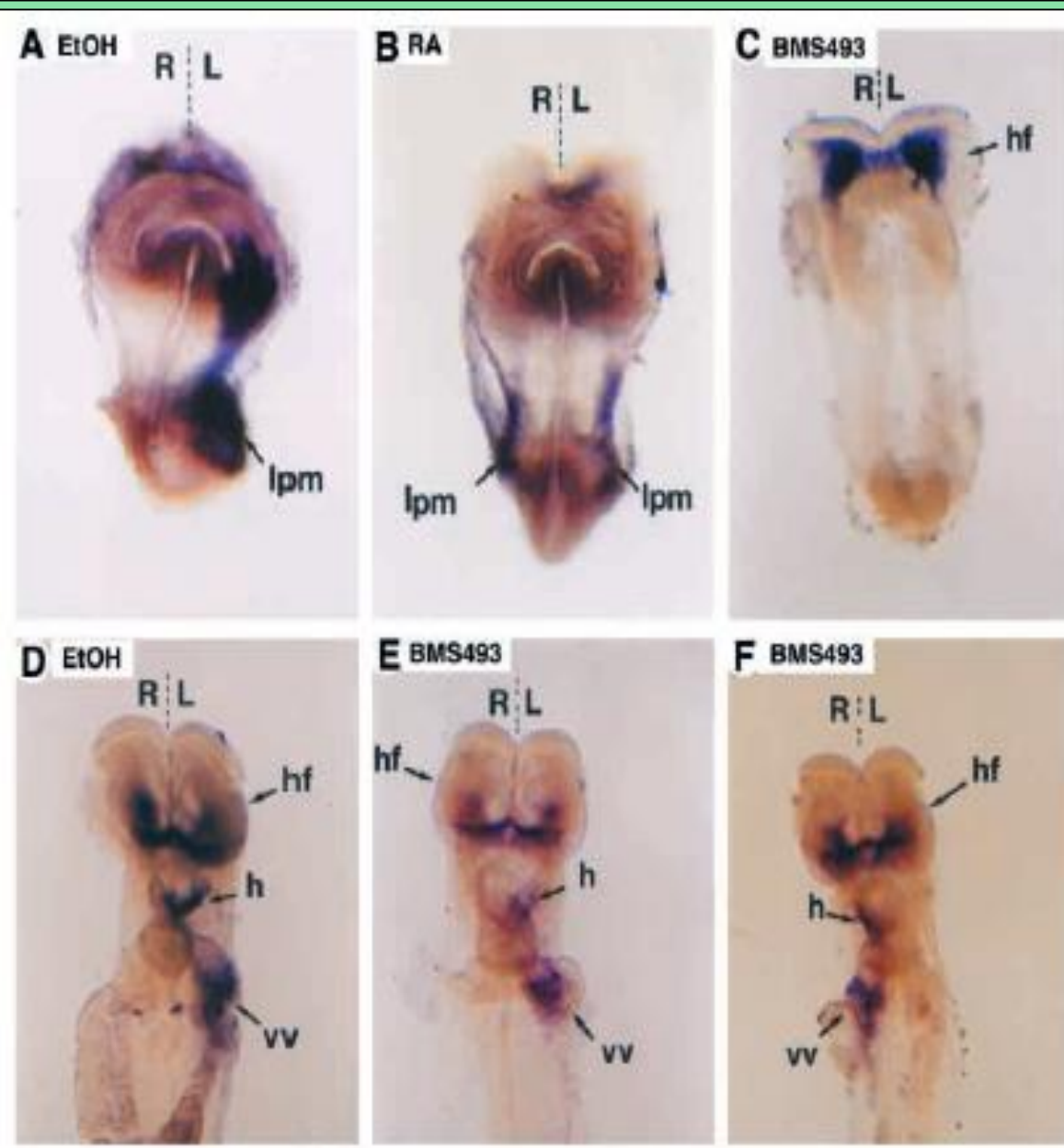


Funció RA en l'elongació de l'eix

4. Especificació de l'asimetria bilateral en l'eix proximo-distal

L'RA és essencial per la determinació de la posició del cor. Actua regulant l'expressió de lefty, nodal i Pitx2 en el costat esquerre dels vertebrats.

Determinació posicional de l'expressió de Pitx2



5. Organogènesi: el cor

L'RA actua reprimint la senyal de fgf8 i limita així, la mida del camp cardíac.

Els promotors de fgf8 estan controlats únicament per elements de resposta a RA.

6. Conclusions

L'RA és un morfogen encarregat de regular l'expressió de molts gens, donant així, l'entorn idoni perquè es dugui a terme la diferenciació cel·lular. Té molta importància en el mesoderm, determina el tronc mesodèrmic, la somatogènesi i la formació del cor. És essencial sobretot per controlar l'expressió de fgf8 i Meis2.

Els estudis knock out han proporcionat molta informació sobre l'RA.

7. Referències bibliogràfiques

Gregg Duester "Retinoic Acid Synthesis and Signaling during early organogenesis" *Cell* 134 (September 19, 2008).
Kenta Yashiro, Xianling Zhao, et al. "Regulation of retinoic acid Distribution is required for proximodistal patterning and outgrowth of the developing mouse limb" *Developmental Cell* 6 (March 2004) 411-422.
Claire Chazaud, Pierre Chambon and Pascal Dollé "Retinoic acid is required in the mouse embryo for left-right asymmetry determination and heart morphogenesis" *Development* 126 (1999) 2589-2596.
Ricardo Lara-Ramírez, Elisabeth Zieger, Michael Schubert "Retinoic acid signalling in spinal cord development" *The International journal of biochemistry & cell biology* 45 (2013) 1302-1313.